

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE ^{N°} 616

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

PIERRE CANTEGRIT

Né à Nantes, le 21 avril 1904.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

D'ORIGINE BISMUTHIQUE

Président : M. CLERC, Professeur.

ÉDITIONS MÉDICALES
NORBERT MALOINE

==== PARIS, 1932 =====

LES
SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES
D'ORIGINE BISMUTHIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

PIERRE CANTEGRIT

Né à Nantes, le 21 avril 1904.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

D'ORIGINE BISMUTHIQUE

Président : M. CLERC, Professeur.

ÉDITIONS MÉDICALES
NORBERT MALOINE

===== PARIS, 1932 =====

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	N...
Clinique chirurgicale	{ N...
	{ CUNÉO.
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	P. DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	L. BERNARD.
Professeurs sans chaire	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . .	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri. . .	Pathologie médicale.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLET-BERT. .	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT.	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.
HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) . .	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI . . .	Neuro-psychiatrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET. . . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER.	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU.	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

Pour le service des examens.

MM.

GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX.	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTNERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS.

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mu- tilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Meis et amicis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552606_0038

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de notre grande reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN

*Qui nous a inspiré ce travail.
Hommage reconnaissant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT LÉVY

Avec nos vifs remerciements.

A TOUS MES MAÎTRES

LES
SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES
D'ORIGINE BISMUTHIQUE

CHAPITRE PREMIER
L'AGRANULOCYTOSE
ET LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Schultz créa en 1922 le terme d'agranulocytose pour désigner une affection d'origine inconnue, frappant avec prédilection le sexe féminin, caractérisée par la disparition complète ou presque complète des leucocytes granuleux du sang et des organes, associée à des processus de nécrose, intéressant particulièrement la muqueuse bucco-pharyngée et l'intestin. Évoluant sans anémie, sans syndrome hémorragique, sans apparition d'éléments anormaux dans le sang. Accompagnée d'un état toxi-infectieux sévère avec ictère et se terminant rapidement dans la majorité des cas par la mort.

A côté de cette affection d'étiologie inconnue, Aubertin et Levy ont rangé sous le nom de syndromes agranulocytaires « toute une série de faits qui s'y apparentent par l'évidence hématologique et

anatomique de la déficience du système granulocytaire, mais qui en diffèrent, soit par des lésions associées de l'érythropoïèse, soit par une modification du nombre des plaquettes et des phénomènes hémorragiques, soit enfin par leurs conditions d'apparition ».

Les syndromes agranulocytaires peuvent être primitifs ou idiopathiques, au moins en apparence, ou au contraire secondaires et symptomatiques.

Dès 1907 Türk avait signalé la disparition des granulocytes du sang au cours de certaines septicémies. Plus tard Friedemann discuta l'étiologie infectieuse de l'agranulocytose.

En 1926, Aubertin signalait une agranulocytose, ou plutôt un syndrome agranulocytaire consécutif à une intoxication par l'arsénobenzol — et en 1928, il rattachait à une intoxication par l'arsénobenzol, l'étiologie de plusieurs cas publiés comme agranulocytose pure.

Depuis, l'agranulocytose a été observée plusieurs fois au cours d'infections ou d'intoxications diverses. Les agranulocytoses post-arsénobenzéniques ont donné lieu à des observations publiées par Aubertin, Levy, Widal et M^{me} Bertrand Fontaine, M^{me} Pougin Malejue, Mouquin et Fleury, Bocage et Filiol.

Les sels d'or utilisés en thérapeutique ont donné également lieu à des accidents semblables qui ont été relatés par Jacob et Donady, Jacquelin et Allanic, Achard, Coste et Cahen, et étudiés par P.-E. Weill et Bousses.

L'agranulocytose d'origine bismuthique a été encore peu étudiée.

Signalée pour la première fois par Aubertin, Blancstein et Lehmann, il en a été publié cinq observations en tout.

M. Aubertin nous a communiqué une observation inédite, étudiée dans son service et suivie de guérison.

Son étude jointe aux cinq autres fera le sujet de ce travail.

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS

- I. Aubertin, Blancstein et Lehmann.
- II. Aubertin, Blancstein et Lehmann.
- III. Mouquin et Fleury.
- IV. Sezary et Bouchet.
- V. Von Domarus.
- VI. Observation inédite recueillie par Aubertin et Levý dans le service de M. Aubertin.

OBSERVATION I

M^{me} R..., âgée de 31 ans, bien constituée, sans antécédents héréditaires importants, sans autre antécédent personnel qu'une légère atteinte de paludisme en 1916.

En 1926, à l'occasion de maux de tête, on constate des adénopathies sous-occipitales et une roséole discrète. La réaction de Wassermann est positive. En mars, avril et mai 1926, on pratique 11 injections intraveineuses de novarsénobenzol Billon de 0,15 à 1,05, plus 2 injections de cyanure par semaine. En juin, juillet et août de la même année, on fait 12 injections de Quinby, à 2 par semaine. La réaction de Wassermann est négative. En décembre 1926, janvier et février 1927, 12 injections de Quinby à 2 par semaine, et, pendant les trois premières semaines de cette série, trois jours de stovarsol par semaine (0,75 par jour).

En mars et août 1927, 10 injections d'acétylarsan. En avril le Wassermann est négatif.

En 1928 on fait deux cures de Quinby de 12 injections et deux cures d'acétylarsan de 10 injections ; la dernière injection d'acétylarsan est faite dans les derniers jours de 1928.

A signaler dès la fin de 1928 de la lassitude, une asthénie très prononcée et une insomnie irréductible.

Dans la première semaine de janvier 1929, une grippe légère évolue sans complications.

Le 26 janvier 1929, apparaît brusquement une angine rouge avec fièvre à 39° et au-dessus. Cette angine, qui s'accompagne d'une dysphagie très prononcée, est d'apparence phlegmoneuse, et l'on pense à un abcès ; cependant l'évolution n'est pas celle de l'angine phlegmoneuse, elle est traînante avec fièvre aux environs de 38° ; mais on est frappé par le très mauvais état général ; il y a un état syn-copal presque permanent ; on constate du subictère. Adéno-pathie sous-maxillaire légère des deux côtés.

Le 4 février, apparaissent des fausses membranes ; le 5 et le 6 février on fait 40 centimètres cubes de sérum antidiph-térique. Cependant l'examen est négatif au point de vue du bacille de Loeffler. Un laryngologiste consulté confirme néanmoins le diagnostic de diphtérie et conseille de con-tinuer le sérum.

Le 8 février, un nouveau prélèvement montre la présence de quelques spirilles sans association de fusiformes, sans bacilles de Loeffler. L'aspect de la gorge est alors celui d'une angine de Vincent bilatérale ; mais des saignements abondants se répètent plusieurs fois par jour. Les règles apparaissent et continueront jusqu'à la fin ; saignement discret mais persistant. Anémie profonde, mauvais état général, pas d'augmentation de volume de la rate. Tempé-rature aux environs de 38°. Albuminurie : 0^{gr}, 12.

Le laryngologiste, appelé de nouveau, fait le diagnostic d'angine ulcéreuse nécrotique et conseille de l'hémostyl, du chlorure de calcium et des attouchements au bleu de méthylène.

Le 13 février, nous faisons faire par le Dr Chéné un examen du sang qui donne les résultats suivants :

Hématies	1.750.000
Hémoglobine p. 100	40
Valeur globulaire	1,1
Leucocytes	400

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	7
— éosinophiles	4
— basophiles	0
Lymphocytes	1
Mononucléaires	81
Monocytes	3
Cellules de Turk	4
Myélocytes	0
Cellules indifférenciées	0

Il n'y a ni hématies nucléées, ni hématies granuleuses, ni polychromatophilie, ni déformations globulaires. Anisocytose légère.

Absence de plaquettes à l'examen sur lames.

Les polynucléaires neutrophiles sont très altérés.

Le temps de saignement est de vingt-huit minutes (en réalité supérieur à ce chiffre). Le temps de coagulation de quinze minutes ; sédimentation globulaire rapide avec coagulation plasmatique (hématies 1/4 du tube) ; rétraction du caillot bonne avec transsudation rapide du sérum.

La malade est dans un état de prostration notable. On constate une angine ulcéreuse et nécrotique bilatérale avec fétidité extrême de l'haleine, fuliginosités des gencives qui saignent notablement, et adénopathie modérée bilatérale. Pas de purpura, pas d'ulcérations de la muqueuse vulvaire. La rate et le foie sont normaux, les ganglions périphériques

ne sont pas augmentés de volume. L'examen des autres organes est absolument négatif.

Nous conseillons des irradiations des épiphyses, une transfusion sanguine, et des injections de nucléinate de soude. La malade est transportée dans une maison de santé où on pratique les 14, 15, 16 février une irradiation, et le 16 une transfusion ; mais dès le 15 la température, qui était de 38°8 la veille au soir, monte à 40°9, elle est à 40°2 le 15 au soir, à 40°4 et 40°5 le 16 ; elle monte à 41°1 le 17 au matin. La malade succombe.

OBSERVATION II

Homme de 42 ans, très bien constitué, véritable athlète, entraîné à tous les sports. On note dans ses antécédents familiaux un seul fait important : son père est mort de leucémie myéloïde chronique.

La syphilis date de juin 1910. Elle a été traitée régulièrement, mais il faut remonter à octobre 1924 pour trouver un traitement arsenical ; à ce moment, le Wassermann était encore positif, mais, depuis lors, il n'y a eu, d'après M. Clément-Simon qui l'a suivi, aucune manifestation clinique ni sérologique.

Les derniers traitements ont été les suivants : en juin-juillet 1926, 9 injections de bismuth ; en octobre-novembre 1927, 12 injections de bismuth en suspension dans l'huile ; enfin, en octobre-novembre 1928, 12 injections intramusculaires de bismuth liposoluble.

Il est marié et père d'un enfant de 2 ans.

Il importe de signaler qu'il a, pendant deux périodes d'un mois (avril 1927 et avril 1928), manipulé lui-même des sels arsenicaux avec lesquels il fabriquait une pâte analogue à la bouillie bordelaise et destinée à la viticulture ; il faisait ces manipulations les mains nues.

Début brutal en pleine santé le 9 février 1929 par de la fièvre (39°), de la courbature et une dysphagie légère : les gencives sont un peu tuméfiées, d'un rouge foncé et quelque peu douloureuses.

Les jours suivants les signes locaux, fonctionnels et généraux s'aggravent progressivement : les gencives se mettent à saigner ; l'inflammation gagne les amygdales qui s'ulcèrent, se nécrosent et se recouvrent d'un exsudat putrilagineux très fétide ; la déglutition est de plus en plus pénible : par la bouche s'écoule une salive verdâtre et malodorante ; les ganglions angulo-maxillaires sont à peine tuméfiés ; les autres ganglions externes sont normaux.

La rate n'est pas augmentée de volume, le foie est très légèrement sensible, mais non hypertrophié ; il n'y a pas d'ictère. Les urines, rares, renferment des traces d'albumine.

Sur l'abdomen et les membres inférieurs existent quelques taches purpuriques atteignant les dimensions d'une pièce de cinquante centimes. Le signe du lacet est légèrement positif.

La température se maintient entre 39° et 40°.

Étant donné la gravité de l'état général et les caractères de cette angine nécrotique survenue en pleine santé apparente, nous portons le diagnostic d'agranulocytose qui fut confirmé le lendemain par l'examen du sang dû au Dr Chéné.

Hématies	3.000.000
Hémoglobine p. 100	70
Valeur globulaire	1,1
Leucocytes	5.200

On trouve sur les lames quelques très rares hématies nucléées, une légère anisocytose, pas de déformations globulaires, de polychromatophilie ni d'hématies granuleuses. Absence de plaquettes sur les lames colorées.

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	5
— éosinophiles	0
— basophiles	0
Mononucléaires	77
Lymphocytes	7
Grands mononucléaires	3
Myélocytes neutrophiles	8
Cellules indifférenciées	0

Le temps de saignement est de huit minutes. Le temps de coagulation (en tube) est de quatorze minutes. Sédimentation globulaire rapide; coagulation plasmatique (sérum + plasma = 1/4. Hématies = 3/4). Rétraction du caillot normale (16 février).

Malgré le traitement (transfusions sanguines, injections d'anthéma, arrhéma, pectine), la prostration augmente les deux jours suivants : le 19 février au matin (dixième jour de la maladie), le malade présente une crise dyspnéique avec crachement de sang; deux heures après, nous le trouvons dans le coma avec stertor : il est contracturé et le signe de Babinski est positif des deux côtés. Pas de nouvelles hémorragies. Il succombe quelques heures plus tard.

OBSERVATION III

C... (Pierre), domestique, âgé de 28 ans, entre à l'hôpital le 19 juin 1927, dans un état alarmant, très pâle et très abattu. Il raconte avec beaucoup de difficulté qu'il est défaillant depuis le matin; il souffre dans le dos et n'a rien pu ingérer, sauf un peu de lait qu'il a aussitôt vomé. La veille, cependant, il avait encore accompli son travail, bien que depuis une quinzaine de jours il se sentit fatigué.

Ce n'est que plus tard, sur nos instances répétées, qu'il précisera avoir contracté la syphilis il y a quinze mois. Il a reçu à cette époque une série d'injections de 914, ter-

minée depuis un an. Puis, il y a quinze jours, ayant observé la réapparition de ganglions inguinaux, il est allé consulter un médecin qui commence tout de suite une cure bismuthique : il en a reçu quatre injections. Il n'y a donc pas eu de traitement arsenical depuis un an.

Examiné à son entrée, la malade frappe par l'extrême gravité de son état; ce jeune homme robuste est étendu pâle et sans forces, la voix entrecoupée, la respiration superficielle. Sa température est de 40°3, le pouls incomptable et filant. Il se plaint de rachialgie. Il n'existe pas de signes de localisation : l'abdomen est souple, le foie et la rate sont normaux. La raie cutanée vaso-motrice est blanche. La langue est sèche et la gorge légèrement rouge.

Ce tableau dramatique évoque celui de l'insuffisance surrénale aiguë; et, à l'huile camphrée, on joint l'adrénaline, puis l'extrait persurrénal.

Le deuxième jour, l'état reste aussi grave; la température est toujours à 40°2. Le malade présente des nausées et des vomissements qui rendent l'alimentation impossible; une céphalée intense accompagne la rachialgie qui paraît localisée surtout à la partie dorsale. La gorge est toujours un peu rouge. Les urines (700 centimètres cubes) sont limpides, sans albumine ni sucre.

Une légère ébauche de Kernig fait pratiquer une ponction lombaire qui ramène un liquide coulant en jet, mais normal. L'hémoculture en bouillon reste stérile.

Le troisième jour, la température tombe brusquement à 37°4, mais l'état du malade reste aussi inquiétant; même asthénie, même raie blanche. Tension artérielle : 13-8 (Pachon). Aux nausées s'ajoutent des douleurs à la déglutition. L'examen de la gorge montre sur les amygdales des points blancs brillants arrondis ou irréguliers, qui sont interprétés comme étant une angine herpétique. Sur les lèvres aussi existent quelques petites vésicules.

Les frottis et l'ensemencement ne décèlent que des germes banaux.

Les ganglions cervicaux sont un peu tuméfiés. Dans la région inguinale, on trouve de chaque côté un ganglion gros comme une petite noix, ferme, non douloureux d'aspect syphiloïde.

L'examen hématologique donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.060.000
— blancs	4.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	6
— éosinophiles	0
— basophiles	0
Grands mononucléaires	27
Mononucléaires ordinaires	65
Lymphocytes	2

Pas de poïkilocytose, pas d'anisocytose, pas de polychromatophilie.

Pas de formes anormales.

Plaquettes rares sur les lames.

Il n'existe aucun symptôme de diathèse hémorragique.

Le quatrième jour, la température oscille entre 37° et 38°4. L'état général est meilleur. La pâleur diminue.

Tension artérielle : 15-7 (Pachon).

L'atténuation de la dysphagie permet l'alimentation.

Il existe un herpès labial très net. Sur le pharynx et les amygdales, moins rouges, existe par endroits un exsudat grisâtre.

Le cinquième jour, la température tombe définitivement à 37°. Les amygdales se nettoient.

Examen hématologique :

Hématies	4.560.000
Leucocytes	10.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57,3
— éosinophiles	4,4
— basophiles	0
Grands mononucléaires	16,5
Mononucléaires ordinaires	8,8
Lymphocytes	10
Myélocytes	3

Les jours suivants, l'aspect devient meilleur ; quelques placards de muguet apparaissent sur les amygdales et le pharynx, mais disparaissent rapidement.

L'appétit et les forces reviennent.

Au dixième jour, la tension artérielle est remontée à 16-7, la diurèse monte à 2 litres.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	68
— éosinophiles	10
— basophiles	0
Grands mononucléaires	4
Mononucléaires ordinaires	12
Lymphocytes	6

Au seizième jour, le malade guéri quitte l'hôpital.

Les ganglions inguinaux ont sensiblement diminué de volume.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	58
— éosinophiles	1,5
— basophiles	0,5
Grands mononucléaires	7,5
Mononucléaires ordinaires	30,5
Lymphocytes	11,5

OBSERVATION IV (A. SEZARY ET G. BOUCHER)

(*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*,

Séance du 27 nov. 1931, p. 1.795.)

Le malade, âgé de 42 ans, consulte le 14 avril 1931 pour une stomatite ulcéreuse caractérisée par les symptômes

suivants : état fortement suburral de la langue et fétidité de l'haleine ; ulcération sanieuse de la gencive inférieure siégeant au-dessous des deux incisions médianes et haute de 5 à 6 millimètres ; nombreuses taches noirâtres, non ulcérées, de la muqueuse des joues, les unes petites, les autres arrondies et mesurant 4 à 6 millimètres de diamètre ; légère adénopathie sous-maxillaire bilatérale. La température oscille entre 37°8 et 38°2. Le malade est amaigri, pâle et fatigué, ce qui est d'ailleurs son état habituel depuis plusieurs années et ce qui est de règle au cours des stomatites ulcéreuses aiguës. Le pouls bat à 90, la tension artérielle est de 14 1/2-7 à l'appareil de Vaquez. Respiration rude à l'auscultation du sommet pulmonaire gauche. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

En présence de cette stomatite, nous pensons aussitôt que nous sommes en présence d'un syphilitique traité par le bismuth et atteint de la complication buccale bien connue de ce traitement. L'inflammation diffuse de la muqueuse, l'ulcération gingivale, les taches noirâtres des joues imposent en effet ce diagnostic de stomatite bismuthique. Il ne saurait s'agir pas plus d'une pigmentation ethnique que d'une maladie d'Addison.

Mais le malade n'est pas syphilitique et il n'a jamais reçu d'injection de bismuth. Il fallait donc chercher comment il avait pu être intoxiqué par ce métal.

Nous apprenons que depuis de nombreuses années il souffre d'une entéro-colite rebelle, pour laquelle il a fait plusieurs cures thermales à Plombières et à Chatel-Guyon. En 1928, il a été opéré d'appendicite et au cours de l'intervention on aurait constaté une mésentérite rétractile avec granulations, qui auraient fait craindre la tuberculose. De plus, il souffre depuis longtemps d'hémorroïdes. Celles-ci n'ont pas guéri malgré un traitement chirurgical et diathermique. Elles saignent très fréquemment quoique très

légèrement. Le malade les traite depuis trois ans par des suppositoires qu'il applique quinze ou vingt jours par mois et dont il s'est encore servi la veille de notre examen. Or ces suppositoires contiennent 3 centigrammes d'iodo-résorcinate-sulfite de bismuth, soit 1^{er},5 de bismuth-métal.

Depuis trois ans, cet homme introduisait ainsi dans son rectum 22 à 30 centigrammes de bismuth-métal par mois, dose équivalent à celle contenue dans 6 à 8 ampoules d'une des solutions aqueuses ou huileuses d'un sel de bismuth que nous utilisons dans le traitement de la syphilis. Les 200 suppositoires qu'il employait par an représentent une dose de bismuth équivalente à celle introduite par plus de 7 séries 1/2 d'injections. Or, une seule série, rappelons-le peut déjà provoquer une stomatite.

Il n'est pas sûr cependant que le malade ait absorbé une telle dose. Car une objection importante se dresse aussitôt : c'est que le bismuth n'est généralement pas absorbé par la muqueuse digestive. On connaît les doses énormes qu'en prennent les malades atteints d'hyperchlorhydrie, d'ulcère de l'estomac, de colites ulcéreuses. D'autre part, de tels suppositoires ont été employés par centaines de mille sans jamais avoir produit aucun accident semblable.

Cependant, comme notre malade n'a pas absorbé de bismuth par aucune autre voie et comme le diagnostic de stomatite bismuthique est indiscutable, force nous est d'admettre que, contrairement à la règle, le médicament a passé chez lui à travers la muqueuse rectale et a provoqué l'intoxication.

Les causes qu'on peut incriminer pour expliquer ce fait anormal sont : la congestion habituelle des hémorroïdes qui saignaient presque constamment (sans qu'on ait jamais pu y voir d'ulcérations) ; la continuité du traitement pendant trois années consécutives ; le fait que l'iodo-résorcinate-sulfite pourrait, comme certains autres sels de bismuth,

être absorbé en partie par l'intestin (nous avons constaté en effet qu'il était au moins partiellement soluble dans l'eau).

Quoi qu'il en soit, la stomatite guérit en quelques jours sous l'influence de lavages de bouche à l'eau bicarbonatée, d'attouchements de l'ulcération gingivale avec une solution de 914 et avec de l'eau oxygénée, sans aucun traitement général. Seules persistent les taches noirâtres de la muqueuse. Naturellement, nous avons fait aussitôt supprimer les suppositoires.

* *

Mais la suite des événements devait être tragique.

Malgré la guérison de sa stomatite, le malade continue à perdre ses forces. Le 27 avril, la température, qui s'était stabilisée entre 37°2 et 37°5, s'élève brusquement à 39° et il survient une épistaxis qui devait durer une semaine.

Le 2 mai, inquiétés par la pâleur des téguments et suspectant une agranulocytose à cause de la stomatite bismuthique antérieure, nous demandons un examen du sang. Il donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.615.000
Hémoglobine	50
Valeur globulaire	0,96
Globules blancs	1 860

avec un pourcentage de :

Polynucléaires neutrophiles	10,2
Eosinophiles	0,6
Lymphocytes et petits mononucléaires	58,2
Moyens mononucléaires	11,2
Grands —	4
Cellules indifférenciées	15,8

Pas d'hématies nucléées, pas de polychromatophilie. Anisocytose et poikilocytose sensibles. Pas de mastocytes.

Le diagnostic d'agranulocytose grave avec anémie aplas-tique d'intensité moyenne était ainsi établi. Nous étions en présence de la forme individualisée par Aubertin et Robert Levy, distincte de la forme pure de Schultz par l'existence d'anémie et d'hémorragies.

Dès que ce résultat nous fut connu, le pronostic nous parut très sombre, étant donné le faible pourcentage des leucocytes granuleux. Nous instituons cependant le traitement par les transfusions sanguines, auquel nous adjoignons l'extrait de foie de veau, le chlorure de calcium et l'hémostyl.

Le 5 mai, une première transfusion de 150 centimètres cubes est pratiquée sans incident. Elle fait cesser l'épistaxis qui durait depuis le 27 avril.

Le 7 mai, la fièvre, loin de céder, remonte. La température oscille entre 39° et 40°. L'état général s'aggrave. Une deuxième transfusion de 200 centimètres cubes est faite.

Aucune amélioration ne se produit. Le 12 mai, nous prescrivons l'adrénaline. Le 13 mai, une troisième transfusion de 200 centimètres cubes est faite. Mais un gros foyer de pneumonie se produit au sommet droit et le malade succombe le 14 mai.

OBSERVATION V (VON DOMARUS)

Femme de 32 ans :

Antécédents : Contracte en 1926 la syphilis.

Traitée par 10 injections de salvarsan.

En 1927 présente subitement sur l'ensemble du corps de grosses taches livides dont la dimension atteint celle d'une pièce de deux francs, et qui au bout de quelques jours s'effacent sans laisser de traces. Pas de fièvre ni de douleurs. Environ deux mois avant on avait constaté une éruption rouge brun sur tout le corps.

On pense alors à la gale et le traitement est une préparation soufrée.

Le 25 février 1928 une réaction de Wassermann est absolument négative.

Cependant le traitement spécifique est repris et la malade reçoit deux fois par semaine une injection de mesurol (sel de bismuth).

La 6^e injection a lieu le 16 juillet 1928.

Le soir même la malade est prise d'un frisson et doit se mettre au lit. La température atteint 40°. Les jours suivants, la fièvre persiste et l'état général devient mauvais.

Le 19, ainsi que dans les trois jours suivants la malade présente d'abondantes hémorragies nasales.

A partir du 22 la déglutition devient pénible et l'alimentation liquide est seule possible.

On pense alors à une leucémie et la malade entre à l'hôpital.

A son entrée :

Sur tout le corps, sauf le visage présence de taches pigmentaires de la dimension d'une lentille, reliquat évident d'un exanthème antérieur.

Sur la face antérieure de l'avant-bras gauche, on note une infiltration de la dimension d'une noix. La peau est rouge et porte une petite pustule.

Au cou on remarque plusieurs petits furoncles.

Ni hémorragies nasales, ni pétéchies.

La joue gauche est fortement tuméfiée. A l'angle du maxillaire gauche on trouve deux ganglions du volume d'un haricot, sensibles à la pression. Pas d'autre tuméfaction ganglionnaire. Teinte subictérique des conjonctives. La langue est recouverte d'un dépôt épais gris noirâtre.

Sur la voûte palatine du côté gauche on trouve deux ulcérations nécrotiques de dimensions plus fortes qu'un pfening.

La première est au niveau de la 1^{re} et de la 2^e prémolaire et la seconde s'étend en hauteur vers la dernière molaire.

La région avoisinante n'est le siège d'aucune réaction, pas de gonflement, ni de rougeur.

La voûte palatine montre à gauche une forte infiltration semblable à celle que donnerait un abcès péritonsillaire, particulièrement forte vers la joue.

Cette infiltration s'étend à droite et un peu au-dessus de la ligne médiane. Elle gagne la région postérieure du cavum, et atteint le pli salpingo-pharyngien.

Le pharynx est net sans ulcération.

Le poumon est normal.

Le cœur normal. Le premier bruit est un peu assourdi à la pointe, mais pas de souffle.

La rate est un peu volumineuse. On peut la percuter sur une longueur de 8 centimètres.

L'examen du sang montre :

Globules rouges, 4.900.000.

Leucocytes, 620.

Pas d'éosinophiles.

Thrombocytes 168.000. HB 75°.

Le champ du microscope laisse apercevoir çà et là une cellule lymphoïde mais pas de polynucléaires.

Temps de coagulation, 5'.

Temps de saignement, 2'

Bilirubine, 159 milligrammes p. 100.

Sédimentation par la méthode Westergren :

Après 1 h. 65, valeur moyenne 58.

Après 24 heures, valeur moyenne 118.

B. W et M. T. R. négatif.

La température se maintient en plateau à 39°-40°.

Le 24. Les nécroses ne sont pas modifiées.

L'état général reste très grave.

La langue est recouverte d'un enduit gris noirâtre.

Les ganglions angulo-maxillaires restent petits mais sont très sensibles.

Le foie est normal, non douloureux.

La rate percutable sur 10 centimètres.

L'hémoculture est négative.

Le 25. On trouve 850 leucocytes. Pas d'anémie. Traitement. Les parties nécrosées sont touchées au salvarsan à 1 p. 100.

Le 26. La malade semble légèrement mieux. La moitié gauche du visage est moins tuméfiée.

Les ganglions ont nettement diminué et sont moins sensibles.

La langue se nettoie.

Les ulcérations n'ont varié ni en aspect, ni en étendue. En arrière cependant les dépôts semblent près à se détacher.

Les bruits du cœur sont assourdis.

Rien au poumon.

L'abdomen est souple, le foie normal.

La rate est percutable sur 10 centimètres environ.

Le 26 juin :

48 p. 100 Myéloblastes.

10 p. 100 Leucocytes (Polynucléaires).

26 p. 100 Lymphocytes.

4 p. 100 Monocytes.

Le 27. Dix jours après le début de la maladie.

La température tombe et devient voisine de la normale. Quelques petites poussées subfébriles auront lieu les jours suivants.

L'examen du sang montre :

Globules rouges, 4.700.000.

Leucocytes, 750.

Eosinophiles, 27.

Thrombocytes, 200.000.

Le lobe gauche de la bouche se nettoie.

Le 30. Examen du sang :

HB, 88°.

Leucocytes, 3.400.

Eosinophiles, 60.

Thrombocytes 650.000.

La numération leucocytaire montre :

42 p. 100 Segmentkernif.

12 p. 100 Stabkernif.

4 p. 100 Formes de régénération.

1 p. 100 Eosinophiles.

34,5 p. 100 Lymphocytes.

5,5 p. 100 Monocytes.

} Polynucléaires.

Pas de formes pathologiques.

Le 4 août :

Leucocytes, 6.500.

Eosinophiles, 130.

Thrombocytes, 760.000.

On note 8,7 p. 100 Stabkernipe.

On note 27,5 p. 100 Lymphocytes.

Le 15, et les jours suivants l'amélioration est rapide.

Le 16, l'examen du sang donne une formule normale.

La malade sort de l'hôpital.

Le 15 septembre la malade est revue.

L'examen du sang donne une formule normale.

OBSERVATION VI

(Observation inédite recueillie par AUBERTIN et LEVY
dans le service du D^r AUBERTIN.)

92. Baptiste, 24 ans, Italien.

Entré dans le service le 28 août 1931 sur les conseils de son médecin pour ulcérations buccales et linguales apparues

depuis quelques jours, accompagnées de fièvre à 39°5-40° et d'atteinte de l'état général.

Dans ses antécédents on relève une grippe en 1918. En décembre 1931 il contracte la e.

Traitement immédiat :

9 injections de novar.

9 injections de muthanol.

Repos de deux mois :

Une deuxième série :

9 injections de novar.

9 injections de bivato.

Repos de deux mois. Le malade contracte la diphtérie qui dure vingt-cinq jours. Il reçoit 700 centimètres cubes de sérum.

BW, négatif.

On reprend une série de 8 injections de muthanol.

A partir de la 5^e injection apparaît une asthénie progressive, dyspnée d'effort et douleurs thoraciques aiguës avec palpitations.

Le 20 août 1932 apparaissent les premières ulcérations buccales. L'état général s'altère de plus en plus et le malade entre à l'hôpital.

A son arrivée.

Signes généraux : Fièvre à 39°4. Pouls à 140 peu frappé mais régulier. On note une pâleur intense.

Signes locaux : L'haleine est fétide. On remarque de nombreuses ulcérations sur la face interne des joues de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de 0^{fr},50. Sur les bords de la langue, ulcérations semblables. Leur fond est sanieux, recouvert d'un enduit grisâtre extrêmement fétide. Leurs bords sont régulièrement arrondis.

Le cœur est rapide. Ses bruits sont nets, à la pointe petit souffle systolique.

La tension artérielle à l'appareil de Vaquez : 13,5-7.

Le poumon est normal, à l'auscultation on perçoit quelques râles humides aux bases.

La rate n'est pas percevable.

Le foie est normal.

On ne trouve rien au point de vue nerveux. Les réflexes sont un peu diminués.

Au point de vue digestif, rien à signaler.

Pas d'hémorragies, pas de purpura.

Le temps de saignement est de 3' 1/2.

Le temps de coagulation de 8'.

L'examen du sang montre 1.536.000 globules rouges, 3.600 globules blancs, avec 4 polynucléaires neutrophiles, 1 polynucléaire basophile, 8 lymphocytes, 51 moyens mononucléaires, 27 mononucléaires à grains azur, 13 monocytes, 1 petite cellule de Türk, pour cent.

Le taux d'hémoglobine est à 40 p. 100.

Le 27 août :

L'examen du sang montre :

Hémoglobine : 40 p. 100.

Hématies : 1.536.000.

Globules blancs : 3.600.

Le traitement comporte des lavages de bouche et des injections de camphre.

Le 28 :

Hématies : 1.440.000.

Globules blancs : 3.600.

On fait une séance de radiothérapie sur les tibias. Dose : 100 R.

Le 29 :

Hématies : 1.756.000.

Globules blancs : 3.000.

L'hémoculture est négative.

La température monte à 41°, le pouls à 104.

On continue les lavages de bouche, le solucamphre et on ajoute au traitement de l'hépatol.

Le 31 :

Hématies : 1.758.000.

Globules blancs : 9.600.

On donne au malade du sérum glucosé avec 1 goutte d'adrénaline et on pratique une transfusion de 250 centimètres cubes.

La température baisse et le pouls est à 92.

On note l'apparition d'un ganglion sous-maxillaire droit.

Le 1^{er} septembre. La température continue à baisser, 37°6. Le pouls bat à 86. La tension artérielle prise à l'appareil de Vaquez donne 11,5 de maxima, 5 de minima.

Radiothérapie sternale. Dose : 100 R.

Le 3 septembre :

Hémoglobine : 50 p. 100.

Hématies : 1.880.000.

Globules blancs : 8.250.

Valeur globulaire : 1,19.

Le 4. L'état général est meilleur.

Hémoglobine : 50 p. 100.

Hématies : 1.815.000.

Globules blancs : 13.500.

Valeur globulaire : 1,38.

Hématoblastes : 650.000.

Le 5 :

Hémoglobine : 50 p. 100.

Hématies : 1.750.000.

Globules blancs : 6.000.

Valeur globulaire : 1,42.

Le 8 :

Hémoglobine : 55 p. 100.

Hématies : 1.870.000.

Globules blancs : 8.700.

Valeur globulaire : 1,46.

Le 9 :

Hémoglobine : 55 p. 100.

Hématies : 1.970.000.

Globules blancs : 8.700.

Valeur globulaire : 1,46.

Traitement : foie de veau, 200 grammes.

Le 11 :

Hémoglobine : 60 p. 100.

Hématies : 2.090.000.

Globules blancs : 7.050.

Valeur globulaire : 1,41.

La température oscille entre 37° et 37°8. Le pouls bat à 68. Les ganglions diminuent tous les jours.

Le 14 :

Hémoglobine : 65 p. 100.

Hématies : 2.200.000.

Globules blancs : 11.700.

Valeur globulaire : 1,33.

Le 17 :

Hémoglobine : 70 p. 100.

Hématies : 2.220.000.

Globules blancs : 9.000.

Valeur globulaire : 1,55.

Le 21. Grosse amélioration, la bouche est parfaitement propre. Le malade a augmenté de poids de 7 kilogrammes en dix jours.

Hémoglobine : 75 p. 100.

Hématies : 2.790.000.

Globules blancs : 7.200.

Valeur globulaire : 1,36.

Le 24 :

Hémoglobine : 75 p. 100.

Hématies : 2.720.000.

Globules blancs : 12.000.

Valeur globulaire : 1,36.

Le 28 :

Hémoglobine : 75 p. 100.

Hématies : 3.260.000.

Globules blancs : 13.200.

Valeur globulaire : 1,15.

Le 2 octobre :

Hémoglobine : 75 p. 100.

Hématies : 3.180.000.

Globules blancs : 3.900.

Valeur globulaire : 0,98.

Le 7 :

Hémoglobine : 75 p. 100.

Hématies : 3.790.000.

Globules blancs : 3.900.

Valeur globulaire : 0,98.

Le 14.

Hémoglobine : 95 p. 100.

Hématies : 3.760.000.

Globules blancs : 2.700.

Valeur globulaire : 0,91.

Le malade quitte l'hôpital.

Il est revu en bonne santé.

Le 17 novembre. L'examen du sang montre ce jour :

Hémoglobine : 85 p. 100.

Hématies : 4.040.000.

Globules blancs : 5.790.

Valeur globulaire : 1,05.

Le tableau réunit les résultats des numérations leucocytaires qui ont été effectuées.

DATES	AOUT					
	27	28	29	31	1	3
Polynucléaires neutrophiles p. 100	4	5	14	47	44	44
Polynucléaires éosinophiles p. 100			1	1	1,5	0,5
Polynucléaires basophiles p. 100	1					
Lymphocytes p. 100	8	9	1	21,5	18,5	35,5
Moyens mononucléaires p. 100	51	47	40	10,5	7,5	6
Moyens mono. à grains azur p. 100	27	13	18	9	10	4,5
Monocytes p. 100	13	18	26	6	14	6
Cellules de Türk petites p. 100	1			1,5	2	2
Cellules de Türk grandes p. 100				1,5		0,5
Hématies nucléées p. 100						
Myélosneutros p. 100		4		3	2	1
Plaquettes par mm ³					très nombreuses.	65
Anisocytose.						
Mononucléaires à protoplasma basophile d'apparence grasseuse inégale.					0,5	
Globules blancs par mm ³	3.600	3.600	3.000	9.600	9 900	8.250
Polynucléaires par mm ³	144	180	420	4.224	4.356	3.630

SEPTEMBRE									OCTOBRE		
7	8	9	11	14	17	21	24	28	2	7	14
27	44	43	39	47	46,5	39	47,5	60	48	30	33,5
				0,5	0,5	1	1	1,5	1,5	4,5	3,5
					0,5		0,5		0,5	1	1
9	13	4	11,5	10	7	4,5	3,5	2,5	4,5	10,5	3,5
38	21,5	32,5	27	26,5	29	29	33,5	22	25,5	33,5	33,5
22	11,5	14	18,5	10	11,5	17,5	8,5	9,5	11,5	13	16,5
2,5	6,5	4,5	2,5	6	4,5	7	5	3	7,5	7,5	8,5
	1,5		1				0,5	1			
	1,5							1	1		
	0,5										
1	1,5	2	0,5			1					
		+	+	+	+						+
12.000	12.000	8.700	7.050	11.700	9.000	7.200	12.000	13.200	6.000	3.900	2.700
3.240	5.280	3.741	2.175	2.499	4.185	2.738	5.700	7.920	2.880	1.170	894

CHAPITRE III

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES D'ORIGINE BISMUTHIQUE

ÉTIOLOGIE. PATHOGÉNIE

Le syndrome agranulocytaire, au cours des traitements bismuthiques, reste exceptionnel — il frappe généralement des sujets jeunes, de 20 à 40 ans — de sexe indifférent — contrairement à l'agranulocytose de Schultz.

Les observations que nous rapportons concernent le plus souvent des individus robustes et exempts de tares — à l'exception de la syphilis qui semble d'ailleurs ne jouer qu'un rôle de second plan dans la genèse du syndrome.

La réaction de Bordet-Wassermann était devenue négative dans quatre observations. L'un des malades n'était pas syphilitique.

On ne relève dans leur passé aucun antécédent hépatique — pas de phénomènes d'intolérance médicamenteuse — aucun syndrome sanguin antérieur.

Ce n'est généralement pas au début de la cure bismuthique, mais souvent lors de la deuxième ou

de la troisième série, qu'apparaissent les premiers signes.

La forme du médicament (nous pouvons incriminer le Quinby, le Bivotol, le bismuth liposoluble, le bismuth en suspension dans l'huile, l'iodo-résorcinate sulfite de bismuth) semble indifférente.

Les doses sont restées voisines des doses usuelles, et leur répétition a eu lieu suivant le rythme ordinaire.

La malade de l'observation I recevait simultanément des injections d'acétylarsan. Cependant nous pensons que le bismuth doit plutôt être incriminé, l'acétylarsan s'éliminant rapidement de l'organisme et les accidents étant apparus près d'un mois après la fin du traitement.

La rareté des accidents, l'influence négligeable de la composition du sel de bismuth et l'importance relativement minime des doses administrées, laissent penser que la prédisposition individuelle joue un rôle important dans l'étiologie de l'agranulocytose bismuthique. Nous ne trouvons cependant rien dans les antécédents des malades observés qui soit de nature à éclairer la pathogénie de cette affection.

Chez le malade de l'observation V nous trouvons entre la deuxième série d'injections bismuthiques, qui paraît avoir été bien supportée, et la troisième, une angine diphtérique qui fut traitée par le sérum.

Cette infection, ou son traitement, ont-ils sensibilisé le système granulocytaire, favorisant ainsi la réalisation du syndrome? Le rôle de l'infection

diphtérique a d'ailleurs été mis en évidence dans la production de l'agranulocytose (Farmakidis).

On a rapproché les agranulocytoses toxiques des phénomènes de biotropisme. L'apparition plus tardive de celles-là par rapport au début du traitement, et leur aggravation extrême s'il est continué, semblent les différencier de ceux-ci.

Cependant, des examens de sang judicieux et rapprochés pourraient peut-être établir une corrélation entre ces deux ordres de faits.

Le système granulocytaire momentanément sidéré dans les phénomènes biotropiques, plus profondément atteint dans l'agranulocytose, laissant se développer des germes pathogènes dans l'organisme.

On peut enfin attribuer une part dans la pathogénie du syndrome aux séries d'arsénobenzènes administrées antérieurement.

La date d'apparition des accidents par rapport à l'administration du médicament est variable. C'est en général à partir de la deuxième ou de la troisième série d'injections que survient le début apparent des accidents.

Celui-ci est généralement brusque et constitué par des phénomènes généraux : frisson et fièvre élevée, malaise général intense, accompagné ou immédiatement suivi de phénomènes bucco-pharyngés. En quelques heures la période d'état s'est constituée. On a alors :

1° *Signes bucco-pharyngés.* — C'est une angine d'abord rouge, puis pultacée, pseudo-membraneuse

et enfin d'aspect ulcéro-nécrotique, ou une stomatite constituée par des ulcérations gingivales et buccales. Ces lésions s'accompagnent de signes fonctionnels toujours très marqués, la dysphagie, le trismus, une salivation abondante, l'haleine fétide, et d'une réaction ganglionnaire angulo-maxillaire, peu volumineuse, mais très sensible à la pression.

Les ulcérations elles-mêmes sont peu profondes, leurs bords sont nets, leur fond sanieux.

La région avoisinante peut être le siège d'une tuméfaction dure et douloureuse.

2° *Syndrome toxi-infectieux*. — L'état général est profondément touché, la fièvre s'élève à 39°-40° et réalise un court plateau.

Le pouls est rapide, mou, dépressible. Des frissons, une sensation de malaise intense, des douleurs lombaires, des courbatures, de la céphalée, des douleurs osseuses, des signes nerveux d'excitation ou de dépression complètent ce tableau.

Les téguments sont jaunâtres, parfois franchement ictériques. L'ictère franc ne s'est rencontré dans aucun cas, mais on a souvent un subictère urobilinurique.

Le cœur donne quelques signes d'asthénie cardiovasculaire, mais aucun symptôme organique.

Les poumons sont normaux. S'ils sont atteints, c'est à la période terminale, une broncho-pneumonie de déglutition venant terminer l'évolution de la maladie.

Les urines sont rares, hautes en couleur. Elles

renferment souvent une petite quantité d'albumine.

La splénomégalie (signalée par Von Domarus) est restée modérée. Elle manque le plus souvent.

Pas d'hépatomégalie.

Pas de signes digestifs.

L'abdomen est souple et on ne trouve pas de signes de réaction péritonéale.

SIGNES HÉMATOLOGIQUES

1° *Globules blancs.* — La leucopénie est constante et considérable ; elle va de 4.000 à 400 globules blancs par millimètre cube. La gravité du pronostic ne peut être déduite de l'intensité temporaire de la leucopénie, cependant les signes cliniques suivent une marche parallèle, la leucocytose correspondant généralement à une amélioration de l'état général.

2° *Formule leucocytaire.* — On rencontre presque exclusivement des mononucléaires, 99 p. 100. Les lymphocytes prédominent, 75 p. 100.

Les monocytes sont présents, en augmentation sur le taux normal.

Les polynucléaires neutrophiles subissent une réduction considérable, 1 à 2 p. 100.

Les polynucléaires éosinophiles sont généralement absents des cas à évolution fatale. Il en est de même des polynucléaires basophiles.

En règle générale, il n'y a pas d'éléments pathologiques dans la formule sanguine de l'agranulocy-

tose bismuthique, cependant on a trouvé des cellules d'irritation de Türk et des cellules lymphoïdes atypiques, mais il ne s'agit pas là, à vrai dire, de formes nettement pathologiques.

Les globules rouges sont en nombre normal. Ils peuvent être légèrement diminués.

Le temps de saignement,

Le temps de coagulation sont normaux.

Le signe du lacet (Weill),

Le signe de Koch (ecchymose à la figure) sont négatifs.

MARCHE. DURÉE. TERMINAISON

L'évolution se fait généralement en une dizaine de jours.

La mort peut survenir par une complication broncho-pneumonique, ou une hémorragie méningée. Mais les cas de guérison sont plus fréquents qu'au cours des agranulocytoses d'origine inconnue. Dans les cas favorables, spontanément ou sous l'influence du traitement, la fièvre tombe, les lésions ulcéro-nécrotiques se cicatrisent et les polynucléaires augmentent rapidement. On a même pendant quelques jours une hyperleucocytose légère.

Le syndrome agranulocytaire post-bismuthique ne réalise donc pas un tableau clinique ni hémato-logique sensiblement différent des agranulocytoses pures.

Les observations que nous rapportons comportent

quatre cas de guérison sur six, alors que l'agranulocytose pure n'avait donné que trois guérisons sur trente-deux cas. Il est vrai que trois de nos malades ont présenté des formes frustes qui peuvent être considérées comme plus bénignes.

Le pronostic est moins sévère. Les lésions ulcéro-nécrotiques à peu près exclusivement bucco-pharyngées, et l'atteinte ganglionnaire peut être un peu plus marquée qu'au cours de l'agranulocytose pure.

Mais l'association de syndromes sanguins surajoutés vient lui donner un polymorphisme considérable.

Les formes cliniques que peut présenter ce syndrome agranulocytaire au cours des traitements bismuthiques ne sont pas non plus différentes des formes étudiées à propos des agranulocytoses d'origine inconnue.

Forme suraiguë ;

— aiguë ;

— subaiguë ;

Forme angineuse : pseudo-diphthérique ;

— — : pseudo-membraneuse ;

Forme typhoïde ;

Forme grippale ;

Formes ictériques ou anictériques, semblent pouvoir être réalisées.

Nous insisterons seulement sur deux formes qui paraissent particulièrement fréquentes :

1° Formes associées à d'autres syndromes sanguins ;

2° Formes frustes.

FORMES ASSOCIÉES

On peut observer les formes suivantes :

1° Agranulocytose avec anémie.

L'examen des formules sanguines des syndromes agranulocytaires post-bismuthiques révèle d'une façon à peu près constante un certain degré d'anémie.

Le nombre des hématies varie suivant les cas entre 4.900.000 et 1.536.000. L'évolution de cette anémie, qui se révèle davantage dans les formes prolongées laisse penser que le chiffre globulaire aurait tendance à tomber rapidement. L'évolution en est généralement interrompue par la mort qui survient du fait de l'agranulocytose. C'est une anémie du type aplastique.

Elle ne se traduit cliniquement que par la pâleur des malades.

2° Agranulocytose avec hémorragies.

3° Agranulocytose avec anémie et hémorragies, ce sont les formes les plus fréquentes. Quatre des malades observés sur six présentaient avec un certain degré d'anémie des hémorragies nasales, gingivales ou utérines, assez abondantes et persistantes.

Si cette association des différents syndromes sanguins peut réaliser un tableau clinique particulièrement impressionnant, nous voyons cependant que le pronostic n'en est pas influencé et que la leucopénie semble garder le rôle primordial dans le syndrome.

LES FORMES FRUSTES

Cette terminologie est basée non sur l'évolution mais sur la neutropénie plus ou moins accentuée.

Alors que dans les formes cliniques les leucocytes tombent à 400 par millimètre cube et que les polynucléaires peuvent disparaître complètement de la formule sanguine, dans ces formes frustes la raréfaction est moins marquée. Les leucocytes se maintiennent de 3.000 à 5.000 et les polynucléaires de 150 à 250 par millimètre cube.

Ces formes peuvent d'ailleurs être associées à d'autres syndromes sanguins qui peuvent les masquer et les faire méconnaître.

Dans ces cas les phénomènes ulcéro-nécrotiques semblent également moins marqués et l'évolution se prolonge quelquefois. La guérison paraît moins rare.

On trouve alors souvent un début progressif et lent, s'accompagnant de malaise généraux et de douleurs osseuses, et l'anémie peut atteindre un degré plus intense que dans les formes typiques.

Les cas II, III et VI pourront se ranger dans cette catégorie. Nous voyons que deux d'entre elles se terminèrent par la guérison, malgré une anémie notable et un tableau clinique d'ailleurs grave.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome agranulocytaire post-bismuthique sera basé au premier chef sur l'examen du sang.

L'apparition des phénomènes toxi-infectieux au cours d'un traitement bismuthique devra inciter à pratiquer une numération leucocytaire.

Négliger les renseignements que peut donner la formule sanguine exposerait à croire à une angine banale, à une stomatite bismuthique, à un état infectieux d'origine banale.

Les signes légers d'asthénie, de douleurs osseuses ainsi qu'une angine même légère, survenant en cours de traitement ne devront pas être négligés.

PRONOSTIC

Si le pronostic d'un syndrome agranulocytaire reste toujours grave il semblerait que les formes consécutives aux intoxications bismuthiques soient parmi les moins sévères.

La leucopénie et surtout la neutropénie, l'évolution de la formule sanguine peuvent dans une certaine mesure servir de base au pronostic.

Une légère poussée myélocytaire, la réapparition des éosinophiles et leur augmentation de nombre paraissent d'un augure favorable.

Le traitement des agranulocytoses bismuthiques ne comporte pas d'indication particulièrement précise.

On devra soutenir l'état général, désinfecter la bouche, soigner les ulcérations.

Les transfusions sanguines qui ont été effectuées dans plusieurs cas trouvent une indication nette surtout dans les formes associées.

On a préconisé également les injections de lait, et les injections de nucléinate de soude.

La radiothérapie des extrémités osseuses à faible dose (100 R) pratiquée à quelques jours d'intervalle semble avoir été suivie d'améliorations notables dans quelques cas.

On ne peut encore porter de jugement définitif sur les résultats de ces différentes méthodes.

En tous cas la suppression précoce du toxique s'impose. La surveillance attentive des malades soumis aux traitements spécifiques, les examens fréquents de sang, la recherche de troubles sanguins antérieurs, permettront une prophylaxie efficace.

VU :

Le Président de la thèse,
CLERC.

VU :

Le Doyen,
BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1922

FLASKAMP — Monographie Röntgen u. Radiumschäden. *L. D. Urbem f. Schwazenberg*, 1922.

1923

WEIL. (P. E) et WALL (Isch). — Les états hémorragiques post-arséno-benzoliques. *Presse médicale*, 28 juillet 1923.

1926

AUBERTIN (Ch). — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arséno-benzolique. *Monde médical*, 15 novembre 1926.

WIDAL (F.) et Mme BERTRAND-FONTAINE, — Anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique réalisant le tableau clinique d'une leucémie aiguë survenue à la suite d'injections de novarsénobenzol. *Soc. méd. des hôp.*, n° 21, p. 980, 1926.

1927

AUBERTIN (Ch.). — Anémies graves. *Nouveau traité de médecine*. Fasc. IX, 1927, chez Masson.

AUBERTIN (Ch.). — L'agranulocytose. *Année médicale pratique*, 1927.

LACASSAGUE et GRIGOUROFF. — De l'action des radiations sur les leucocytes du sang étudiée par les cultures. *Journal de Radiologie*, 1927, IX.

1928

- AUBERTIN (Ch.) et LEVY (R.). — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. *Archives des maladies du cœur*, juin 1928.
- M^{me} POUGIN-MALEGUE. — Agranulocytose post-arséno-benzolique. *Soc. méd. des hôp.*, p. 1786, 1928.
- BOCAGE et FILIOL. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement antisypilitique. *Soc. méd. des hôp.*, p. 1808, 28 déc. 1928.
- LAIGNEL-LAVASTENE, LEVY (R.) et DESOILLE (H.). — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication professionnelle. *Soc. méd. des hôp.*, 20 juillet 1928, p. 1233.

1929

- AUBERTIN (Ch.), BLANCSTEIN et LEHMANN. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth. *Soc. méd. des hôp.* p. 678, 3 juin 1929.
- MOUQUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques traités l'un par le novarsénobenzol, l'autre par le bismuth. *Soc. méd. des hôp.*, p. 693, 10 juin 1929.
- DOMARUS (Von). — Un cas d'agranulocytose. *Klinische Woche*, p. 779, 1929.
- JACQUELIN, ALICE et LANGLOIS (Cl.). — Sur un cas d'agranulocytose post-arséno-benzolique. *Bull. soc. méd. des hôp.* 11 janvier 1929.
- PERRIN (P.). — Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique. *Soc. méd. des hôp.*, 18 janvier 1929.

1930

- AUBERTIN (Ch.) et LEVY (R.). — L'agranulocytose au cours du traitement antisypilitique. *Annales de médecine*, février 1930.
- JACOB et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la chrysalbine. *Soc. méd. des hôp.*, p. 798, 1930.

1931

FIESSINGER (Noël), DECOURT (Ph.), LAUR (C.-M.). — Syndrome agranulocytaire d'origine radiothérapique. *Le sang*, n° 3, 1931.

SEZARY et BOUCHER. — Agranulocytose bismuthique. *Soc. méd. des hôp.*, n° 33, 27 nov. 1931.

ACHARD. — Leçons cliniques sur les maladies du sang. Masson éditeur.

LEVY (Robert). — L'agranulocytose au cours des traitements antisyphilitiques. *La médecine*, mars 1932.

TROISIER (Jean) et CATTAN (Roger). — Neutropénie curable d'origine tuberculeuse. *Le sang*, n° 8, 1932.

JACQUELIN et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique. *Soc. méd. des hôp.*, p. 539, 1932.

WEIL (P.-E.) et BOUSSES (Jacques). — Les états hémorragiques post-auciques. *Le sang*, n° 8, 1932.

ACHARD (Ch.), COSTE (F.) et CAHEN (R.). — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or. *Soc. méd. des hôp.*, p. 547, 22 avril 1932.

IMPRIMERIE
CH. HÉRISSKY
:: ÉVREUX ::